



Come riconoscere le reazioni di ipersensibilità a vaccini e proseguire le vaccinazioni

a cura della Commissione
Farmaci Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹
Paolo Bottau²
Silvia Caimmi³
Giuseppe Crisafulli⁴
Lucia Liotti⁵
Diego Peroni⁶
Francesca Saretta⁷
Mario Vernich⁸
Carlo Caffarelli⁹ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² UOC Pediatria, Ospedale di Imola; ³ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS-Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁵ UOC di Pediatria, Ospedale di Senigallia; ⁶ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Ferrara; ⁷ UOC di Pediatria, Ospedale di Palmanova; ⁸ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate, Milano; ⁹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

Parole chiave:
**allergia a vaccini,
prevenzione, antigeni
vaccinali**

Corrispondenza

Carlo Caffarelli
Università di Parma
E-mail: carlo.caffarelli@unipr.it

Abstract

Le reazioni a vaccinazioni rappresentano eventi di non raro riscontro, e costituiscono motivo di ansia e preoccupazione nei genitori, al punto da scoraggiare spesso la continuazione del programma vaccinale. Anche se solo una piccola parte delle reazioni a vaccini sono costituite da reazioni di ipersensibilità, è importante il loro pronto riconoscimento attraverso una corretta diagnostica allergologica. Solo così sarà possibile mettere il bambino nelle migliori condizioni di sicurezza per le vaccinazioni successive. Anche in caso di allergia a un vaccino, nella maggior parte dei casi è possibile la normale prosecuzione del calendario vaccinale, purché le successive vaccinazioni siano eseguite con le giuste modalità e in strutture idoneamente attrezzate.

Introduzione

Le vaccinazioni rappresentano uno dei più importanti interventi di sanità pubblica e grazie a esse si è ottenuta la scomparsa o la drastica diminuzione di molte gravissime malattie. È quindi necessario nel caso compaiano reazioni di ipersensibilità ai vaccini che in ogni bambino si faccia il possibile per poter portare a termine il programma vaccinale, in condizioni di sicurezza.

Le reazioni di ipersensibilità ai vaccini sono rare (1 ogni 1.000.000 di dosi) ma multiformi e possono entrare in diagnosi differenziale con vari quadri clinici. Sebbene nessuna reazione fatale post-vaccinale sia stata segnalata in letteratura ¹, la possibilità di reazioni allergiche gravi impone che in ogni ambulatorio dove si eseguono vaccinazioni siano presenti attrezzature di primo soccorso.

In caso di reazioni post vaccinali, in particolare se immediate, il medico vaccinatore dovrebbe redigere una relazione scritta, contenente dati essenziali come la dettagliata descrizione della reazione, il tempo di insorgenza dopo la somministrazione del vaccino, il tipo e la composizione del vaccino utilizzato, la dose praticata. È consigliabile che il medico vaccinatore abbia un allergologo di riferimento, con cui confrontarsi e a cui inviare il bambino per l'eventuale work up allergologico.

I bambini che hanno presentato una reazione allergica post vaccinale andrebbero attentamente studiati in ambito allergologico prima di proseguire con le vaccinazioni, per stabilire il livello del rischio e per eseguire le dosi successive nelle corrette modalità. Si tratta di una valutazione specialistica, da eseguire in centri di allergologia.

Riconoscimento delle reazioni di ipersensibilità a vaccini

Le reazioni di ipersensibilità ai vaccini appartengono al tipo B delle reazioni avverse a farmaci; sono cioè caratterizzate da segni e sintomi oggettivabili, riproducibili e inaspettati, che iniziano dopo l'esposizione a un determinato agente a un dosaggio normalmente tollerato nella popolazione generale.

In base al tempo di insorgenza vengono distinte in immediate e tardive.

Le *reazioni immediate* post vaccinali insorgono entro poche ore dalla somministrazione del vaccino e suggeriscono un meccanismo IgE mediato. In molti casi l'allergia al componente allergizzante è nota ma possono anche presentarsi in bambini senza alcuna allergia accertata.

Tra le reazioni, le reazioni anafilattiche compaiono tipicamente entro pochi minuti, generalmente fino a un'ora dopo la somministrazione del vaccino. Le altre reazioni IgE mediate possono insorgere fino a quattro ore dopo^{8,27}. Le manifestazioni pseudoallergiche non IgE mediate insorgono anche in tempi superiori, sono eccezionalmente descritte, e sono tipicamente caratterizzate dall'insorgenza di orticaria e dall'angioedema³.

Le reazioni allergiche mediate dalle IgE possono presentarsi con quadri clinici differenti:

- **Sintomi cutanei:** eritema, prurito, edema, angioedema del volto e della bocca, orticaria. L'orticaria è presente nel 90% dei casi, è accompagnata da prurito severo, solitamente compare nei primi 30 minuti e scompare dopo alcune ore. La comparsa dall'orticaria dopo somministrazione di tossoide tetanico sembra essere associata a ripetute somministrazioni. In uno studio è stato rilevato che in 4 bambini che hanno sviluppato orticaria dopo la somministrazione di vaccino contenente tossoide tetanico, gli anticorpi IgE ed IgG persistevano per almeno 5 anni²².
- **Sintomi intestinali o respiratori**²: tra i sintomi respiratori ricordiamo: congestione nasale, starnuti, stridore, difficoltà a respirare e/o deglutire per angioedema dell'ipofaringe, dell'epiglottide, del laringe e dispnea con respiro sibilante. Tra i sintomi gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea, crampi addominali.

- **Altri sintomi** possono essere: cardiovascolari (tachicardia, ipotensione grave fino allo stato di shock) o neurologici (disturbi psichici e sensoriali, convulsioni, vertigini, incontinenza, perdita di coscienza). La manifestazione clinica più drammatica di una reazione allergica immediata è l'anafilassi che richiede un riconoscimento rapido e un trattamento adeguato. L'anafilassi dopo vaccinazione rappresenta una manifestazione grave ma di raro riscontro, con prevalenza di 1-10 casi per milione di dosi somministrate, che varia in relazione al tipo di vaccino considerato³.

La *diagnosi di anafilassi* è altamente probabile in una di queste tre condizioni⁴:

1. Insorgenza acuta di sintomi cutanei e/o mucosi (orticaria, eritema, prurito, angioedema) associata ad almeno uno dei seguenti:
 - compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio, ipossiemia);
 - riduzione della pressione arteriosa o sintomi di disfunzione d'organo (collasso, sincope, incontinenza).
2. Due o più delle seguenti situazioni che si verificano rapidamente dopo l'esposizione a un probabile allergene per quel paziente (da minuti ad alcune ore):
 - interessamento cute e mucose (come sopra);
 - compromissione respiratoria (come sopra);
 - riduzione pressione arteriosa o sintomi associati (come sopra);
 - sintomi gastrointestinali persistenti (dolori addominali crampiformi, vomito);
3. Una riduzione della pressione sistolica (PS) dopo esposizione a un allergene conosciuto per quel paziente (da minuti ad alcune ore):
 - nei lattanti e nei bambini: bassa PS (per l'età*) o diminuzione di oltre il 30% della PS;
 - adulti: PS inferiore a 90 mmHg o riduzione di oltre il 30% della pressione basale*.

Tale definizione si adatta poco all'anafilassi da vaccino, in quanto non considera né la gravità né le differenti modalità con cui la reazione anafilattica post vaccinica si può manifestare. Inoltre il termine allergene "conosciuto" o "probabile" mal si adattano alle reazioni allergiche da vaccino, che insorgono spesso

* una bassa pressione sistolica è definita come inferiore a 70 mmHg da un mese a un anno di età; 70 mmHg + età per 2, da 1 a 10 anni, successivamente inferiore a 90 mmHg.

Tabella I. Criteri clinici per la diagnosi di anafilassi post vaccinale (da Ruggeberg et al., 2007⁵, mod.).

Per tutti i livelli di evidenza	
L'anafilassi è una sindrome clinica caratterizzata da rapida insorgenza + rapida progressione + coinvolgimento multiplo di organi e apparati (≥ 2)	
Livello di evidenza 1 ≥ 1 CM dermatologico + ≥ 1 CM cardiovascolare E/O ≥ 1 CM respiratorio	
Livello di evidenza 2 ≥ 1 CM cardiovascolare + ≥ 1 CM respiratorio oppure ≥ 1 CM cardiovascolare O ≥ 1 CM respiratorio + ≥ 1 Cm coinvolgente ≥ 1 sistema differente da questi oppure ≥ 1 CM dermatologico + ≥ 1 Cm cardiovascolare E/O Cm respiratorio	
Livello di evidenza 3 ≥ 1 Cm cardiovascolare O respiratorio + ≥ 1 Cm coinvolgente ≥ 2 differenti apparati	
Criteri maggiori (CM)	Criteri minori (Cm)
<i>Dermatologici/mucosi</i> – orticaria o eritema generalizzati – angioedema localizzato o generalizzato – prurito generalizzato con rash cutaneo	<i>Dermatologici/mucosi</i> – prurito generalizzato senza rash cutaneo – sensazione di formicolio generalizzato – orticaria nel sito di iniezione – occhi arrossati e prurito oculare
<i>Cardiovascolari</i> – ipotensione – shock scompensato, indicato dalla combinazione di almeno 3 dei seguenti sintomi: tachicardia, refill capillare > 3 sec, riduzione del polso, alterazioni o perdita di coscienza	<i>Cardiovascolari</i> – riduzione del circolo periferico come indicato dalla combinazione di almeno 2 dei seguenti sintomi: tachicardia, refill capillare > 3 secondi senza ipotensione, livello di coscienza diminuito
<i>Respiratori</i> – wheezing bilaterale – stridore – edema prime vie aeree (labbra, lingua, gola, ugola, laringe) – distress respiratorio, indicato da 2 o più dei seguenti sintomi: tachipnea, impegno dei muscoli accessori, cianosi, rientramenti, gemito	<i>Respiratori</i> – tosse secca persistente – voce roca – difficoltà respiratoria senza wheezing o stridore – sensazione di "chiusura" alla gola – starnuti, rinorrea
	<i>Gastrointestinali</i> – diarrea – dolore addominale – nausea – vomito
	<i>Laboratoristici</i> – elevazione della triptasi mastocitaria

senza la conoscenza dell'allergene causale. È stato pertanto elaborato un protocollo diagnostico specifico per l'anafilassi da vaccini (Tab. I)⁵.

Tra le reazioni immediate da vaccino le reazioni IgE mediate (allergiche) devono essere distinte dalle pseudo allergiche, dovute alla liberazione aspecifica di istamina e frequenti negli atopici. Tali reazioni, anche se generalmente sono meno gravi delle IgE mediate, non sono distinguibili clinicamente dalle allergiche e a volte consistono in una "riattivazione" (*flash*) della patologia di base del paziente (ad esempio la riesa-

cerbazione di rinite, asma, orticaria)⁶. Le reazioni di ipersensibilità a vaccini (allergiche o pseudo allergiche) devono essere differenziate da altri eventi avversi a rapida insorgenza, molto frequenti, che si manifestano con una sintomatologia facilmente confondibile con quella delle reazioni allergiche. Tali eventi sono principalmente i seguenti:

- *spasmi respiratori (o affettivi)*: sono episodi tipici nei lattanti e bambini piccoli (si verificano nel 5% dei bambini tra 6 mesi e 5 anni), di solito scatenati da uno spavento, un accesso di rabbia, un capric-

cio, un dolore. Consistono nella comparsa, dopo una fase più o meno lunga di pianto intenso, di una crisi di apnea con associati sintomi quali rossore del viso e/o cianosi periorale. In alcuni bambini possono essere associati a breve perdita di coscienza, irrigidimento con opistotono, mioclonie isolate. La crisi si risolve spontaneamente in pochi minuti;

- *crisi di ansia*: possono osservarsi a qualsiasi età. I sintomi possono essere vari: più spesso il bambino diviene pallido, presenta sudorazione profusa, riferisce stordimento, vertigini, nodo alla gola, tremori diffusi, tachicardia e/o palpitazioni, ottundimento del sensorio, è spesso presente iperventilazione. Può esserci sensazione di mancanza di respiro con/senza dolore toracico, flushing. I sintomi sono in genere autolimitanti (10'-20'). In questo caso sono assenti alcuni sintomi tipici dell'anafilassi come: l'orticaria/angioedema, l'ipotensione, il respiro sibilante;
- *reazioni vaso-vagali*: episodi caratterizzati da dolore, ipersudorazione, ipotensione, senso di vertigine, e spesso anche breve perdita di coscienza. La reazione è causata dallo stimolo doloroso dell'iniezione che scatena una reazione vaso-vagale. In alcuni casi lo svenimento si accompagna a movimenti tonico-clonici, in genere agli arti. Il polso è sempre presente, anche se debole e bradicardico. La respirazione è spesso rallentata e possono essere presenti apnee di pochi secondi. L'episodio può causare caduta con conseguente trauma;
- *ipotonia-iporesponsività*: consiste nella diminuzione o nella perdita acuta del tono muscolare, accompagnata da pallore o cianosi, mancata risposta agli stimoli ambientali o torpore prolungato. Può essere preceduta da irritabilità o febbre. Si verifica 1-24 ore dopo la vaccinazione, eccezionalmente dopo pochi minuti.

Le reazioni di *ipersensibilità ritardata* da vaccino sono solitamente localizzate nel sito di inoculo.

L'alluminio, il thiomerosal, gli agenti antimicrobici, il fenossietanolo e la formaldeide sono stati chiamati in causa come possibili agenti eziologici di reazioni tardive post vaccinali.

Alcune reazioni locali agli antigeni vaccinali sono dovute a iperimmunizzazione, in quanto la loro frequenza correla con il numero delle somministrazioni del vaccino e con il livello degli anticorpi protettivi nel siero. Si tratta di reazioni di tipo Arthus, mediate da

immuno-complessi, che insorgono entro 2-8 ore, raggiungono il picco dopo 12-36 ore e scompaiono in pochi giorni²⁰. La vaccinazione difterite-tetano-pertosse (DTP) rappresenta la causa più frequente nel bambino, in età adulta prevale la vaccinazione anti-pneumococcica 23 valente²¹.

La maggior parte delle reazioni locali agli antigeni vaccinali sono caratterizzate da dolore, desquamazione cutanea, indurimento nella sede dell'iniezione. Un'ipersensibilità verso l'alluminio è stata associata alla insorgenza di noduli pruriginosi persistenti (presenti anche per mesi) o alla formazione di granulomi nella sede dell'iniezione⁸. Tutte le reazioni locali non controindicano successive somministrazioni del vaccino.

La maggioranza delle reazioni tardive generalizzate è caratterizzata da orticaria tardiva, esantema maculopapulare ed eritema multiforme^{27 35}. Seppur raramente possono verificarsi artralgie, artriti, reazioni tipo "malattia da siero", porpora di Shoenlein Henoch, e altre manifestazioni ematologiche, renali, e gastrointestinali^{27 35}.

Il work up allergologico

Nel caso di bambino con storia clinica suggestiva per reazione allergica a una vaccinazione, all'anamnesi va chiarito in primo luogo il tipo e la gravità della reazione, se localizzata o generalizzata. Va indagato il tempo intercorso tra la somministrazione del vaccino e l'inizio della sintomatologia clinica, per discernere tra le reazioni immediate da quelle ritardate^{8 9}.

Componenti vaccinali

Nei vaccini sono contenute diverse sostanze potenzialmente allergizzanti, come quelle derivanti dal terreno di coltura, gli additivi (preservanti, stabilizzanti, agenti antimicrobici, adiuvanti) o le sostanze contaminanti^{10 11}. Si tratta di soggetti con allergia a uovo, latte vaccino, *Saccharomyces cerevisiae*, antibiotici, gelatina, lattice che dovrebbero essere identificati prima di procedere alla vaccinazione.

In caso di reazione vaccinale il primo passo da compiere è quindi quello di verificare anamnesticamente se è stata trascurata una verosimile allergia a un componente del vaccino in causa, e successivamente il sospetto dovrà essere confermato mediante l'esecuzione di test allergologici come i tests cutanei (prick test, intradermoreazioni), o il dosaggio delle

Tabella II. Tests cutanei e in vitro per componenti di vaccini specifici * (da Ponvert et al., 2010¹⁹, mod.).

Vaccino	Tests cutanei	IgE specifiche
DtaP	DTaP, DT, tossoide tetanico, gelatina	Gelatina
DT	DT, tossoide tetanico	
Tdap	DTaP, DT, tossoide tetanico	
Epatite A	Epatite A	
Epatite B	Epatite B, lievito	Lievito
HiB	HIB	
HPV	HPV, lievito	Lievito
Influenza	Influenza, uovo, gelatina	Uovo, gelatina
MCV	MCV	
MMR	MMR, morbillo, rosolia, varicella, uovo, gelatina	Uovo, gelatina
MMR-V	MMR-V, uovo, gelatina	Uovo, gelatina
IPV	IPV	
OPV	Latte	Latte
PCV-13	PCV13, lievito	Lievito
PS-23	Pneumovax 23	
Varicella/Zoster	Varicella, gelatina	Gelatina
Febbre gialla	Febbre gialla, uovo, gelatina	Uovo, gelatina

DtaP = vaccino anti difterico-tetanico-pertosse acellulare; DT = vaccino anti difterico-tetanico; Tdap = vaccino anti difterico-tetanico-pertosse acellulare per adulti; HPV = vaccino anti papilloma virus; MCV = vaccino antimeningococcico; MMR = vaccino anti morbillo-rosolia-parotite; MMR-V = vaccino anti morbillo rosolia-parotite-varicella; IPV = vaccino antipolio inattivato; PCV-7 = vaccino antipneumococcico eptavalente; PS-23 = vaccino anti pneumococcico polisaccaride 23 valente

* Va eseguita diagnostica per il lattice (prick test, IgE specifiche sieriche) per i vaccini nella cui confezione è contenuto tale allergene.

IgE specifiche verso componenti vaccinali (Tab. II) e quando necessario mediante test di provocazione¹². Il corretto iter diagnostico da seguire è sintetizzato nella Fig. 1¹³⁻¹⁵.

Principio attivo

Le reazioni di ipersensibilità ad antigeni vaccinali sono rappresentate da reazioni locali nel 13% dei casi e sistemiche nello 0,2% dei casi¹⁸.

La maggior parte delle reazioni agli antigeni vaccinali si verifica nei riguardi dei tossoidi difterico (TD) e tetanico (TT); si tratta di antigeni proteici, costituiti da proteine modificate. Il tipo e l'entità di tali modifiche differiscono a seconda dei processi industriali necessari per la preparazione del vaccino e pertanto possono variare a seconda della casa produttrice. La risposta immunitaria nei confronti di tali antigeni, oltre che essere di tipo IgG mediato (e quindi protettiva), può in alcuni casi essere anche di tipo IgE mediato (e quindi allergica)¹⁶⁻¹⁷.

Le reazioni sistemiche ad antigeni vaccinali sono molto rare (0,001% delle somministrazioni di tossoide tetanico)²² e nella maggior parte dei casi essendo reazioni anafilattoidi i test IgE, peraltro non disponibili per la routine, risultano negativi. Solo pochi studi hanno evidenziato la presenza di prick test positivi e IgE specifiche per il tossoide tetanico²³ o di co-sensibilizzazione per i tossoidi tetanico e difterico²⁴.

L'immunizzazione con il vaccino antipneumococcico eptavalente può indurre una sensibilizzazione IgE mediata verso polisaccaridi o poliosidi pneumococcici che possono provocare anafilassi dopo somministrazione del vaccino antipneumococcico 23-valente. Lo skin test con il vaccino, prick non diluito seguito da i.d. 0,02 ml diluito 1/100, può avere una buona capacità diagnostica¹⁹.

Non è necessario eseguire accertamenti in caso di reazioni locali. Neppure il patch test è utile per la diagnosi delle reazioni ritardate vaccinali¹³.

I tests allergologici con il vaccino sospetto

Nel caso in cui il costituente vaccinale in causa non sia stato identificato, o per la negatività dei test eseguiti o per la mancata disponibilità di test specifici, prima della prosecuzione delle vaccinazioni è consigliabile l'esecuzione di tests cutanei (prick e intradermoreazioni) con il vaccino stesso. Tale procedura si rende necessaria nell'ipotesi di ipersensibilità a un costituente vaccinale non identificabile. I tests cutanei con i vaccini rappresentano una metodica consigliata in letteratura ma non ancora standardizzata, pertanto non ancora scientificamente validata. Vanno eseguiti utilizzando i preparati commerciali, possibilmente della stessa casa produttrice di quella che ha causato la sospetta reazione.

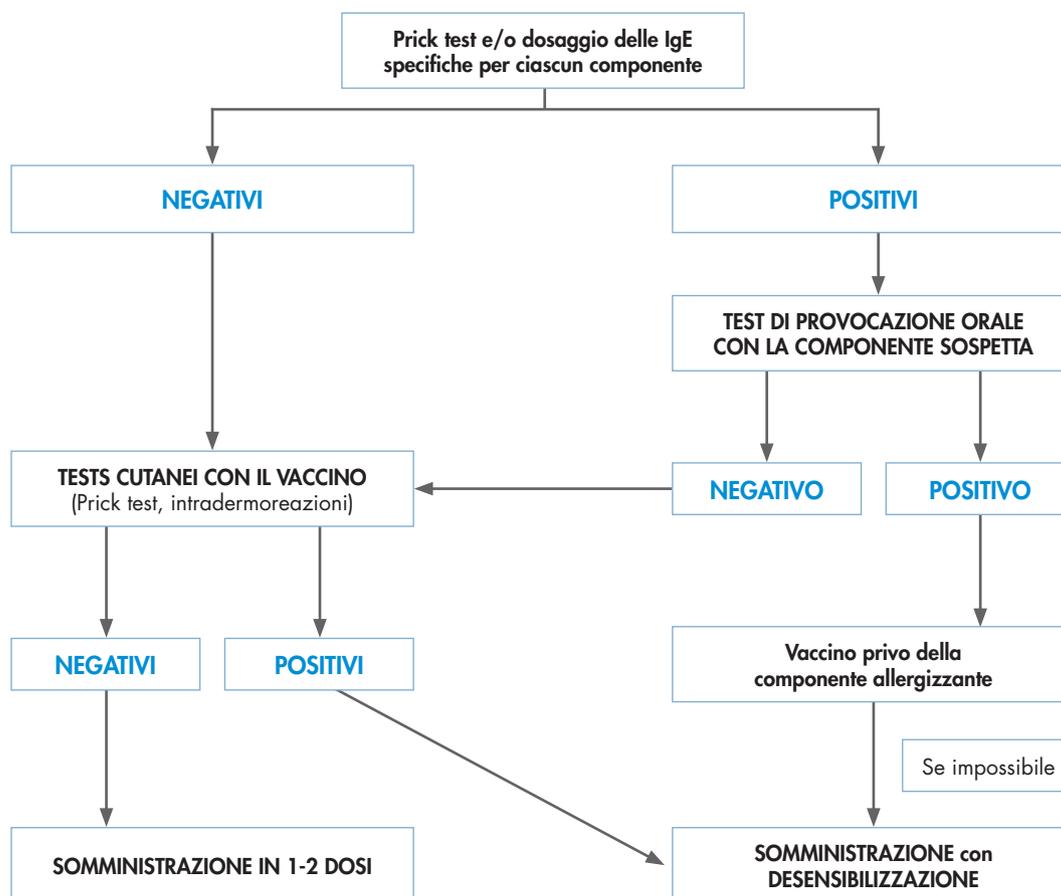


Figura 1. Gestione del bambino con sospetta reazione allergica a una precedente vaccinazione, con livelli di anticorpi non protettivi (da Barbaud et al., 2013 ⁶, mod.).

ne allergica. Ogni test cutaneo deve essere eseguito insieme al controllo positivo (istamina) e negativo (solvente). Inizialmente il vaccino va testato con il prick test, iniziando con diluizione 1:10 o superiore nel caso in cui nell'anamnesi siano presenti reazioni gravi (anafilassi); in tutti gli altri casi il prick test va eseguito con il vaccino non diluito ²⁷.

In caso di negatività del prick test si procede con i tests intradermici, con diluizione 1:100. In caso di negatività di questo test è da alcuni Autori consigliata la diluizione 1:10, anche se per molti vaccini (in particolare per gli antinfluenzali) tale diluizione è irritativa e può pertanto causare false positività ²⁸. La intradermoreazione con il vaccino indiluito è sconsigliata. Il risultato dei tests cutanei va tenuto in considerazione, insieme

ai dati anamnestici, al fine di decidere la modalità di somministrazione del vaccino (Fig. 1).

Come rivaccinare

Nel caso di reazione di ipersensibilità di tipo ritardato l'approccio alle successive vaccinazioni dipende essenzialmente dalla natura e gravità della pregressa reazione vaccinale. Nelle reazioni ritardate locali, il bambino può continuare a ricevere le vaccinazioni nelle modalità normali senza problemi ⁸. Le reazioni ritardate gravi da vaccini rappresentano eventi rarissimi, di cui non sono riportati casi in letteratura: sono rappresentati da dermatiti bollose (S. di Steven Johnson, Necrolisi epidermica tossica) e controindicano la prosecuzione delle vaccinazioni.

Nel caso di sospetta reazione di ipersensibilità di tipo

immediato una volta eseguiti i tests per i componenti vaccinali e con il vaccino stesso, il comportamento successivo viene deciso associando i dati anamnestici ai risultati dei tests effettuati:

- *nel caso i tests allergologici eseguiti siano negativi* va considerata la storia di anafilassi. Se non c'è storia di anafilassi il vaccino può essere somministrato in un'unica dose, tenendo in osservazione il paziente per almeno 60 minuti ²¹. Se invece esiste storia di anafilassi (non necessariamente da vaccino) è consigliabile la somministrazione in 2 dosi: alla prima dose (corrispondente al 10% della dose totale) segue un periodo di osservazione di 30 minuti. Se non compaiono sintomi di ipersensibilità viene somministrata la dose rimanente (corrispondente al restante 90%) e il bambino va tenuto in osservazione per un'ora ^{13 28};
 - *nel caso in cui i tests allergologici (con il vaccino o con componenti dello stesso) siano risultati positivi* il bambino va considerato allergico a quel vaccino o a quel componente e occorre trovare in ogni singolo paziente la corretta modalità di prosecuzione con le vaccinazioni, eseguendo alcune valutazioni:
 - *nel caso in cui siano state somministrate dosi precedenti dello stesso vaccino può essere valutato lo stato immunitario del bambino* per l'antigene per cui si vaccina, in quanto le dosi precedenti possono avere determinato una sufficiente immunizzazione, tale da non rendere necessaria una ulteriore somministrazione, anche al fine di ridurre il rischio di reazioni post-vaccinali. I livelli delle IgG protettivi per le varie infezioni oggetto di vaccinazione sono riportate in Tabella III ²⁷;
 - *in altre circostanze può essere disponibile un vaccino analogo a quello somministrato come com-*
- posizione antigenica ma privo della componente vaccinale allergizzante:* in questo caso il bambino può eseguire la vaccinazione col vaccino alternativo nell'ambulatorio vaccinale. A questo proposito è bene ricordare che esiste intercambiabilità tra le preparazioni dei vaccini inseriti nel protocollo dell'infanzia (quali DTPa, Hib, epatite B, polio, morbillo-parotite-rosolia);
- *nel caso in cui non ci sia un vaccino privo della componente allergizzante* (perché i componenti sono presenti nelle preparazioni di diverse ditte farmaceutiche o perché l'antigene che ha causato la reazione allergica è proprio il costituente contro cui si vuole ottenere l'immunizzazione) e *lo stato immunitario del bambino non sia sufficientemente protettivo*, è necessario proseguire la vaccinazione con la metodica della desensibilizzazione. Tale procedura si rende necessaria per non privare il bambino dell'opportunità di essere protetto dalla malattia infettiva ¹⁴. Mediante la somministrazione sequenziale di dosi sempre crescenti del vaccino la desensibilizzazione permette di ottenere il passaggio da una condizione di alta sensibilità a una situazione di tollerabilità. La desensibilizzazione richiede il consenso informato da parte dei genitori. Esistono diversi protocolli, che prevedono la somministrazione di dosi di vaccino a concentrazioni crescenti, ogni 15-30 minuti (o più se la reazione era stata osservata in un intervallo di tempo maggiore dopo la somministrazione del vaccino) (Tab. IV) ²⁹. La differenza nella durata dei diversi protocolli dipende essenzialmente dalla diluizione iniziale: quanto maggiore è questa tanto più numerose saranno le dosi da somministrare per raggiungere la dose completa del vaccino. Generalmente la dose

Tabella III. Livelli anticorpali protettivi per malattie prevenibili tramite vaccinazione (da Bernstein et al., 2008 ¹⁵, mod.).

Vaccino	Livelli protettivi IgG
Difterite	≥ 0,1 IU/ml
Haemophilus influenzae B	≥ 0,15 µg/ml
Epatite A	≥ 10 mIU/ml
Epatite B (anti HBs)	≥ 10 mIU/ml
Morbillo	≥ 120 anticorpi neutralizzanti (PNR)
Polio (inattivato)	≥ 1:8 anticorpi neutralizzanti
Rabbia	≥ 0,5 IU anticorpi neutralizzanti (VNA)
Rosolia	≥ 10 IU/ml
Tetano	≥ 0,1 IU/ml
Febbre gialla	≥ 0,7 IU/ml

PNR: *Plaque Reduction Neutralization*; VNA: *Virus Neutralizing Antibodies*

Tabella IV. Protocollo di somministrazione/desensibilizzazione per vaccini (da O'Hagan et al., 2004¹⁶, mod.).

Dose	Diluizione
0,05 ml	1:10
0,05 ml	ND
0,1 ml	ND
0,15 ml	ND
0,2 ml	ND

ND = Non diluito

Le dosi vanno somministrate sottocute a 15 minuti di intervallo; Per i vaccini in cui la dose da somministrare è di 1 ml, somministrare la dose cumulativa restante (0,5 ml) a 15 minuti dall'ultima dose.

somministrata ogni volta è due-dieci volte superiore rispetto a quella tollerata nella somministrazione

precedente. Il raggiungimento della dose totale del vaccino può quindi necessitare un periodo di tempo anche di diverse ore³⁰⁻³⁴. La desensibilizzazione al vaccino deve essere eseguita con molta cautela e in ambiente protetto e deve essere effettuata da personale esperto.

Le complicanze in corso di desensibilizzazione sono presenti in circa un terzo dei soggetti e sono caratterizzate da eruzioni e/o prurito cutaneo; in tal caso non è necessario interrompere la procedura ma si potrà "correggere" il protocollo tramite un allungamento degli intervalli tra le somministrazioni del vaccino e/o una diminuzione della dose successiva e/o la somministrazione di farmaci. Nella maggior parte dei casi con questi aggiustamenti si potrà proseguire la procedura riducendo quasi al minimo la possibilità di comparsa di reazioni gravi.

Bibliografia

- Erlewyn-Lajeunesse M. Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2009;339:b3680.
- Lippi F, Massai C, Colarusso G, et al. Le vaccinazioni nel bambino allergico e in quello con pneumopatia cronica: quello che il pediatra deve sapere. *Pneumologia Pediatrica* 2006;21:3-9.
- Bohlke K, Davis RL, Marcy M, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:815-20.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
- Ruggeberg JU, Gold MS, Bayas MG, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5675-84.
- Barbaud A, Deschildre A, Waton G, et al. Hypersensitivity to vaccine: an update. *Eur J Dermatol* 2013;23:135-41.
- Begfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine* 2003;22:64-9.
- Kelso JM, Greenhawt M, James T. Adverse reactions to vaccines practice parameters 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43.
- Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:397-401.
- Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. *Clin Transl Med* 2015;4:3.
- Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1058-61.
- Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:478-81.
- Fritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity-update and overview. *Swiss Med Wkly* 2010;140: 238-46.
- Gruber C, Nilsson L, Bjorkstein B. Do early childhood immunizations influence the development of and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:296-311.
- Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-S148.
- O'Hagan DT, Rappuoli R. The safety of vaccines. *Drug Discovery Today* 2004;19:846-54.
- Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys* 1995;28:423-72.
- Alves RR, Gaspar A, Ferreira MB. Allergic reactions to vaccines. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:269-77.
- Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2010;28:8256-7.
- Bellantini JA, Fishman HJ, Wientzen RL. Adverse reactions to vaccines. *Immunology Allergy Clin North Am* 1987;7:423-45.
- Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanus toxoid. *JAMA* 1982;247:40-2.
- Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, et al. Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:238-43.
- Nagel J, Svec D, Waters T, et al. IgE synthesis in man. *Development*

of specific IgE antibodies after immunization with tetanus-diphtheria (Td) toxoids. *J Immunol* 1977;118:334-41.

- 24 Gruber C, Nilsson L, Björkstén B. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:296-311.
- 25 Mark A, Björkstén B, Granström M. Immunoglobulin E and G antibodies two years after a booster dose of an aluminum adsorbed or a fluid DT vaccine in relation to atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:83-8.
- 26 Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003;23:555-88.
- 27 Wood RA, Berger M, Dreskin S, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;122:771-7.
- 28 Moylett EH, Hanson C. Mechanistic actions of the risks and adverse events associated with vaccine administration. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1010-20.
- 29 American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006, pp. 446-8.
- 30 Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwaite N, Lucas JSA, et al. Clinical review, recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 2009;339:b3680.
- 31 Rutkowski K, Ewan PW, Nasser SM. Administration of yellow fever in patients with egg allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;161:274-8.
- 32 Kang LW, Crawford N, Tang ML, et al. Hypersensitivity reactions to human papillomavirus vaccine in Australian school-girls: retrospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a2642.
- 33 Carey AB, Meltzer EO. Diagnosis and desensitization in tetanus vaccine hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;69:336-8.
- 34 Atanaskovic-Markovic M, Nestorovic B. Desensitization to diphtheria, tetanus and pertussis vaccine. *Srp Arh Celok Lek* 2003;131:427-31.
- 35 Wood RA. Allergic reaction to vaccines. *Pediatric Allergy Immunology* 2013;24:521-6.